Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
(Direktor: Professor Dr. Rössle)

Aufsaugung und Ablagerung feinstkolloidalen Wismutes bei intramuskulärer Einbringung

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Anita Graefe
aus Berlin

Tag der Promotion: 21. 12. 1934

Druck von Gebrüder Hoffmann, Charlottenburg, Schillerstr. 44.

84

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. H. Gocht

Referent: Prof. Dr. Schürmann

Korreferent: Prof. Dr. Rössle

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

An anderer Stelle haben Geheimrat Hahn und Dr. Wamoscher über ein neues Wismut-Präparat zur Behandlung der Syphilis berichtet, das unter dem Namen Bisuprol von der Firma Schering hergestellt wird.

Das Präparat enthält infolge besonderer Herstellung nur reinstes metallisches Wismut in feinster Dispersion ohne nachweisbare Menge von Wismutoxyd.

Es ist nach den Mitteilungen von Hahn und Wamoscher sowie auch von Richter den bisher bekannten Wismut-Präparaten an Heilwirkung überlegen. Möglicherweise beruht es darauf, daß es aus den intramuskulären Depots langsam und gleichmäßig resorbiert wird.

Allein wegen der besseren Heilwirkung war es angezeigt, Untersuchungen über die Resorption und Ablagerung dieses Präparates anzustellen. Ueber die auf Veranlassung von Geheimrat Hahn und Dr. Wamoscher ausgeführten Versuche soll in folgendem berichtet werden.

Zur Injektion gelangte ein 9,2 %iges Präparat, und zwar erhielten alle Kaninchen eine einmalige Injektion von 1,1 ccm = 100 mgr Wismut/Kg. Körpergewicht.

Die Tiere wurden in folgenden Abständen getötet:

1 Tag nach der Injektion
2 Tage „ „ „
3 „ „ „ „
6 „ „ „ „
10 „ „ „ „
12 „ „ „ „
14 „ „ „ „
3 Wochen „ „ „
2 Monate „ „ „
$5^1/_2$ „ „ „ „
2 Jahre und $2^1/_2$ Monate nach der Injektion.

a) Makroskopischer Befund.

24 Stunden nach der Injektion:

Tiere Nr. 249, 244, 232.

Entsprechend der Injektionsstelle eine geringe Verfärbung der Haut und der Haare, sowie des Unterhautzellgewebes. Oberhalb des Ligamentum inguinale keinerlei Ablagerungen. Die Hauptinjektionsmasse liegt unter der die Quadricepsmuskulatur bedeckende Fascie als diffuse, ziemlich ausgedehnte Masse und quillt hier in flüssiger Form vor. Außerdem in der Tiefe dieser Muskelgruppe ein geringer Teil der Injektionsmasse. An der Innenseite des Oberschenkels in der Inguinalgegend im lockeren Gewebe eine diffuse, punktförmige Schwärzung. Bei dem Tier Nr. 249 ist ein retrograder Transport des injizierten Präparates in die Unterschenkelmuskulatur zu verfolgen. Außerdem subfascial unterhalb der Beckenschaufel eine strangförmige V-förmige Ausbreitung.

2 und 3 Tage nach der Injektion:

Tiere Nr. 63 und 250.

Hauptinjektionsmasse unter der Fascie und auch in der Tiefe der Quadricepsmuskulatur. Bei dem Tier Nr. 63 jenseits des Leistenbandes zwischen dem Musculus iliacus und Musculus psoas in der Umgebung eines Nerven eine deutliche Wismutablagerung. Bei dem Tier Nr. 250 findet sich diese Ablagerung nicht. Lymphknoten der Inguinalgegend bei beiden Tieren frei.

6 Tage nach der Injektion:

Tiere Nr. 227, 60, 70.

Hauptmasse auf der Quadricepsmuskulatur.

An der Innenfläche der Fossa ovalis eine diffuse, punktförmige verteilte schwarze Masse, ebenso im Adduktorenkanal. Sie reicht hier bis zur Kniegegend.

Bei dem Tier Nr. 70 eine besondere Anordnung der Injektionsmasse in Y-Form, dessen einer Schenkel bis fast zum Tuber ischii reicht.

Bei den Tieren Nr. 227, und 70 ein Zusammenhang zwischen der Injektionsmasse, die in der Tiefe der Muskulatur liegt und derjenigen, die sich an der Außenfläche befindet.

10 Tage nach der Injektion:

Tiere Nr. 234 und 248.

Gleiche Anordnung der Injektionsablagerung. Die Masse liegt auf der Quadricepsmuskulatur subfascial und reicht bis zum Knie herab. Außerdem zeigt Nr. 248 ebenso wie das Tier Nr. 249,

1 Tag nach der Injektion getötet, unterhalb der Beckenschaufel die gleiche V-förmige Ablagerung des Wismutes.

An der Innenseite bei beiden Tieren die gleiche Ablagerung im lockeren Bindegewebe der Inguinalgegend in feiner, punktförmiger Verteilung, ebenso in der Tiefe zwischen der Adduktorenmuskulatur. Bemerkenswert ist der Befund bei Nr. 234. Hier eine Y-förmige Ablagerung, die bis zum Tuber ischii reicht, außerdem ein etwa viereckiger Pigmentierungsbezirk am Knie.

12 Tage nach der Injektion:

Tiere Nr. 229 und 284.

Es sind die gleichen Bilder wie bei den Tieren Nr. 234 und 248. Auch Nr. 229 hat eine Y-förmige bis zum Tuber ischii reichende Ablagerung und die viereckige Anordnung am Knie.

14 Tage nach der Injektion:

Tier Nr. 300.

An der Außenfläche streifenförmige Ablagerung innerhalb der Quadricepsgruppe, an der Innenfläche in der Inguinalgegend eine stärkere Häufung der Injektionsmasse. Oberhalb des Ligamentum inguinale an der lateralen Seite des Musculus psoas eine geringe gefäßchenförmige schwarze Zeichnung und eine etwas stärkere in der Tiefe zwischen den Iliopsoasfasern.

16 Tage nach der Injektion:

Tiere Nr. 89, 65, 72, 283.

An der Quadricepsgruppe, in deren Bereich bisher eine starke Ablagerung zu finden war, nur geringe Menge Injektionsmasse. Auch am unteren Rand des Quadricepsmuskels, im Musculus rectus femoris, dicht oberhalb des Knies nur eine geringe punktförmige Ablagerung. Derbe streifenförmige Verhärtung von der Spina Iliaca ant. sup. bis herunter zur inneren Kniegelenksgegend, mit schwarzen, zum Teil streifigen, zum Teil punktförmigen Ablagerungen, unterbrochen von gelblich weißen dichteren Massen.

An der Innenfläche liegt in der Tiefe der Inguinalgegend reichlich schwarze Masse. Auch findet sich hier wieder der schon beschriebene Y-förmige zum Tuber ischii verlaufende Ablagerungsweg und der viereckige Pigmentierungsbezirk in der Kniegegend.

20 Tage nach der Injektion:

Tiere Nr. 57, 62, 236, 244.

Die oberflächliche Ablagerung ist geringer geworden. Die größte noch vorhandene Depotmenge in der Tiefe zwischen den Muskelschichten in räumlichem Zusammenhange mit der Oberfläche.

Eine Sonderstelle nimmt Tier 62 ein. Bei ihm an der Innenfläche eine breite, bandartige Ablagerung in Hufeisenform. Dieses Band zieht von der Spina Iliaca ant. sup. auf der vorderen Seite des Oberschenkels bis zur Kniegegend und von dort über die Kniebeuge in Richtung zum Tuber ischii, ohne dieses zu erreichen. An der Innenfläche in der Leistengegend nur geringe punktförmige Schwärzung. Es besteht aus schwarzen, dünnen Streifen, unförmigen Massen und gelblichen Knoten und Plaques.

2 Monate nach der Injektion:

Tier Nr. 69.

Nur noch eine geringe Injektionsmasse im oberen Drittel der Quadricepsmuskulatur, auch an der Innenfläche in der Inguinalgegend nur eine ganz geringe Verfärbung.

$5^1/_2$ Monate nach der Injektion:

Tier Nr. 240.

Von der Injektion nur noch an der Innenfläche eine ganz geringe eben noch sichtbare Ablagerung.

$2^1/_4$ Jahr nach der Injektion:

Tier Nr. 231.

Weder unter der Haut noch in der Muskulatur des Oberschenkels, noch in der Leistenbeuge eine Pigmentierung zu sehen.

Aus den eben erörterten Befunden ergibt sich, daß entsprechend der Injektion die Hauptmasse des Wismutpräparates zunächst in die Quadricepsmuskulatur gelangt ist. Von hier aus breitet sie sich, und zwar höchstwahrscheinlich nicht durch Strömung oder Verschleppung, sondern durch den bei der Injektion angewandten Druck an die Oberfläche der Beinmuskulatur aus. Wahrscheinlich spielt hierbei aber auch noch die massierende Kraft eine Rolle, die bei der Bewegung des Beines die Muskelbäuche gegeneinander preßt. Man findet dann die Injektionsmasse unterhalb wie oberhalb der Injektionsstelle, so in der Wade (Tier 249) oder in V-förmigen Streifen unter der Haut des Oberschenkels (Tier 249 und 248). Möglicherweise spielten bei diesen Ablagerungen, die sich entfernt von der umschriebenen Injektionsstelle finden, auch schon Kräfte eine Rolle, die mit Injektionsdruck oder Massage nichts mehr zu tun haben; d. h. die Injektionsmasse wird durch Gewebs- oder Lymphflüssigkeit oder Zellen verschleppt. Sicherlich gilt dies für

diejenigen Ablagerungen, die man entfernt von der Injektionsstelle in der Muskulatur antrifft, und die sich dann später auf die Oberschenkelinnenfläche verlagert. Dabei wird die Masse, die man auf der Oberfläche der Außenseite frühzeitig angetroffen hat immer geringer und diejenige, die an der Innenseite zu finden ist immer reichlicher. In Sonderheit trifft man streifenförmige Ablagerungen an, die in oberflächliche und tiefere Muskelschichten der Adduktorengruppe in die Gegend des Sitzhöckers ziehen.

Bei allen Tieren ist die Wismutablagerung in der Inguinalgegend sehr gering. Eine Beladung der Leistenlymphknoten war makroskopisch nicht zu sehen; nur bei einem Tier, 16 Tage nach der Injektion, in der Tiefe der Fossa ovalis. Je mehr Zeit seit der Injektion verstrichen ist, um so mehr verringert sich das eingespritzte Material. Im makroskopischen Bild tritt allerdings dabei insofern eine Aenderung ein, als sich in Begleitung des Wismuts gelbliche Massen finden, die an Menge manchmal das schwarz erscheinende Wismut übertreffen. $2^1/_4$ Jahr nach der Einverleibung ist von der Injektionsmasse makroskopisch nichts mehr nachweisbar; das Material ist also dann restlos resorbiert worden. Während im allgemeinen die Lokalisation der Injektionsmasse ziemlich gleichartig ist und sich nur graduell bei den verschiedenen Tieren voneinander unterscheidet, kamen auch Ablagerungen an Orten vor, die etwas ungewöhnlich sind, so wurde bei 3 Tieren an der inneren Kniegegend in einem viereckigen Bezirk 10—12—16 Tage nach der Injektion eine diffuse Pigmentierung gefunden (Tiere Nr. 72, 229, 234) weiterhin bei einem Tier (Nr. 249) eine Ausbreitung auch in die Unterschenkelmuskulatur.

Anschaulicher als durch die anatomische Präparation läßt sich das Verhalten der injizierten Massen durch

b) Röntgenaufnahmen der Injektionsgegend wiedergegeben.

Man sieht vor allem sehr deutlich, daß das Präparat nicht an einer Stelle angehäuft liegenbleibt, sondern sich bald diffus in dem Gebiet der Quadricepsmuskulatur verteilt.

Dabei wird der Schatten, den das Präparat im Röntgenbild gibt, feinstreifig, feinnetzig oder punktiert.

Doch sind auch stärkere streifige oder streifig knotige Ablagerungen auch in der Leistenbeuge, weniger reichlich vor der Lenden-

wirbelsäule, gröbere herdförmige Schatten zu sehen. Diese letzteren halten sich, wie eine Röntgenaufnahme etwa $2^1/_4$ Jahr nach der Injektion ergibt, am längsten, während die feinverteilten Massen, das ist schon 21 Tage nach der Injektion zu sehen, früher und zunächst resorbiert werden und aus dem Injektionsbereich verschwinden.

c) Histologische Befunde.

Bei den Tieren, die 24 Stunden nach der Injektion getötet worden sind, findet sich das Wismut an der Injektionsstelle in Form konglomerierter feiner Partikelchen.

Zumeist ist die Konglumeration allerdings so stark, daß eine Auflösung in feinere Teilchen nicht mehr möglich ist. Das Injektionsmaterial liegt, sofern man in der nächsten Umgebung der Injektion untersucht, in den Bindegewebsspalten der Muskulatur. Soweit das Bindegewebe durch das Wismut nicht überdeckt ist, zeigt es verschiedenartige Veränderungen. An einzelnen Spalten findet sich ein Oedem, in dem fädig geronnene Eiweismassen nachweisbar sind; einzelne dieser Fäden zeigen die Merkmale von Fibrin. In diesem lockeren Exsudatgerinnsel finden sich spärliche gelapptkernige Leukocyten, darunter einige Eosinophile, weiterhin rundliche Zellen mit etwas reichlichem Protoplasma nach Art großer Lymphocyten. An anderen Stellen tritt in den Spalten das Oedem zurück, hier überwiegt die Zellansammlung; doch zeigen die Kerne der Zellen durchweg Zerfallserscheinungen, so daß sie nicht mehr genauer zu identifizieren sind; wahrscheinlich handelt es sich auch hier wieder um Leukocyten. Diese Zellansammlungen setzen sich vielfach auch zwischen den Muskelfasern fest. An solchen Stellen kann man oft deutlich erkennen, daß die Zellen geschwollene, noch im Gewebsverband befindliche Retikulumzellen sind; sie zeigen vielfach deutliche Sternform und Ausläufer. Eine Mobilisation dieser Zellen ist an diesen Orten nicht nachweisbar. Die an die Depotstellen angrenzenden Muskelnfasern zeigen im Querschnitt vielfach eine deutliche Auftreibung. Das Protoplasma ist stärker homogenisiert, auffallend blaß, zum Teil auch körnig bröcklig. Um solche schwerer veränderte Muskelfasern ist die Zellansammlung besonders stark. Eine sichere intracelluläre Lagerung des Wismutes ist zu diesem Zeitpunkte noch nicht anzutreffen, wenngleich sich Kleckse von der Größe von Makrophagen vorfinden.

Zwischen der Injektionsgegend und der Inguinalgegend liegt das Wismut größtenteils in Kapillaren zwischen den Muskelfasern.

Das ganze Gewebe ist reich an Gefäßen. Die Kapillaren werden vom Wismut zum Teil vollkommen ausgefüllt. Andrerseits

liegt es in Form größerer oder kleinerer Körnchen den Wandungen der Gefäßchen innen auf. Die Wand der Arteriolen oder Kapillaren ist dabei oft homogen verquollen, die Endothelzellen geschwollen. Vielfach sind in der Lichtung große Wanderzellen zu sehen. Die angrenzenden Muskelfasern sind krankhaft verändert. Das Protoplasma ist stark gequollen, teils ist es körnig, teils homogenisiert. Die Bindegewebsspalten zwischen den Muskelfasern sind zum Teil mit Eiweißmassen ausgefüllt, zum Teil enthalten sie, und besonders dort wo reichlich kleinste Gefäße liegen, viele Leuko- und Lymphocyten, Histiocyten. All diese Zellen beherbergen kein Wismut.

In der Inguinalgegend ist das Wismut ebenfalls wieder in Kapillaren und kleinen Arteriolen anzutreffen. Es liegt in Form kleinerer und größerer Körnchen der Wandung dicht auf.

Außerhalb der Gefäße Rundzellen und Zellen von mehr spindliger Form. Im Lumen einiger weiter Kapillaren zwischen den roten Blutkörperchen verschieden große kernhaltige Zellen mit mehrfach gelappten Kern, das Protoplasma ist körnig und enthält sehr dicht beisammenliegende schwarze Körnchen. An einer Stelle im lockeren Gewebe große mobilisierte und im Verband befindliche Retikulumzellen mit schwarzen Körnern.

In der Lendengegend findet sich das Wismut als dicht beisammenliegende Masse zwischen den Muskelzellen.

Bei größerer Vergrößerung lassen sich feinste äußerst dicht beisammenliegende Körnchen unterscheiden. Zwischen größeren Muskelbündeln sehr starke Ansammlungen von Zellen verschiedener Größe.

Bei den nach 6 Tagen getöteten Tieren findet sich sowohl in der Gegend der Injektion als zwischen ihr und der Inguinalgegend als auch in dieser selbst und im Bereiche der Lendenmuskulatur ein Bild, das nur wenig von demjenigen, der 24 Stunden nach der Injektion getöteten Tiere angetroffen wurde, verschieden ist.

Das Wismut selbst ist wiederum in Form von konglomerierten Massen, als auch in feiner Verteilung anzutreffen, in Vergesellschaftung damit findet sich an der angrenzenden Muskulatur eine Verquellung mit Homogenisierung beginnender und vorgeschrittener Verkalkung. Daneben besteht ein Oedem mit ausgefälltem Eiweiß und eine Zellansammlung, wobei die Mehrzahl der Zellen aus geschwollenen und gewucherten retikulären Bindegewebszellen besteht. Nur wenige dieser Zellen sind abgerundet, die übrigen noch im Gewebsverband. In der Nachbarschaft nekrotischer Muskelfasern auch Retikulumzellen, Leukocyten und Lymphocyten treten stärker zurück. Das Wismut selbst liegt entweder

in dünnwandigen Haargefäßen, ohne daß mit Sicherheit zu sagen ist, ob es Lymph- oder Blutgefäße sind, oder es liegt frei im Gewebe. Im letzteren Fall überdeckt es die in seinem Bereich gelegenen Zellkerne, und es läßt sich nicht mit Sicherheit sagen, ob es auch in den Zellen selbst gelegen ist. In den Inguinallymphknoten Wismut nicht nachweisbar.

10 Tage nach der Injektion ist an den vorgenannten Stellen folgender Befund zu erheben.

Die Verkalkung des Muskelgewebes in Nachbarschaft größerer Wismutablagerung ist stärker geworden. Mitten zwischen die verkalkten und nekrotischen Muskelmassen hat sich Bindegewebe entwickelt mit schon reichlich kollagenen Fasern. Die Zellen treten im Bereiche des Bindegewebes etwas zurück. Deutlich kann man im Protoplasma dieser Zellen Wismutkörnchen antreffen. Außerdem ist auch wiederum in feinen Haargefäßen freies Wismut zu sehen. Die mit Wismut gespeicherten Zellen sind am reichlichsten in der Umgebung der Venen. Manchmal ist das Wismut hier wiederum so reichlich, daß die Kerne überdeckt sind; gerade in der Adventitia von Venen läßt sich weiterhin auch nachweisen, daß das Wismut auch in Lymphgefäßen vorhanden ist. Es überzieht hier manchmal als feiner Belag das Endothel.

12 und 14 Tage nach der Injektion ist nur eine graduelle Abweichung von dem bisherigen Befund zu erheben.

Die fibröse Umwandlung im Bereiche der zugrundegegangenen Muskulatur ist stärker, die Verkalkung weiterhin vorgeschritten; man findet die gleichen Zellen, mit oder ohne Wismut in ihrem Protoplasma und weiterhin auch Ausgüsse von Kapillaren mit Wismutmassen.

Histologischer Befund 3 Wochen nach der Injektion.

An der Injektionsstelle ist die Muskulatur in größerem Bereiche zugrundegegangen. Es finden sich nur noch einzelne, den Injektionsbezirk durchziehende fibröse Züge, in denen atrophische Muskelfaserreste zum Teil mit Kernwucherungen liegen. Die von diesen Zügen umgebenen Hohlräume sind ausgefüllt mit eiweißreicher geronnener Flüssigkeit, in der krümelig körnige, wahrscheinlich aus Nekrose herrührende Massen liegen. Daneben finden sich teils rot gefärbte, teils blau-schwarz sich färbende, oft intensiv blau umrandete Gebilde, die nach ihrer Form und Lagerung verkalkte entartete Muskelfasern darstellen. Sie sind umgeben von vielfach konglomeriertem oder feinkörnigem Wismut, das aber vielfach deutlich in großen Makrophagen liegt. Der Leib dieser Zellen ist vielfach nur zum Teil von Wismutkörnchen eingenommen, zum anderen Teil weist er ein vakuoliges Protoplasma auf.

Etwas weiter entfernt, zwischen dem Injektionsgebiet und der Inguinalgegend, trifft man die gleichen Veränderungen, besonders unter der Fascie der Muskulatur an. An der Randzone der Wismutspeicherung oder der Nekrosen eine stärkere Bindegewebszellwucherung. In diesem Gebiet lassen sich auch mit Wismut maximal beladene Makrophagen antreffen. Unter ihnen sind auch Zellen, die sich offenbar auf dem Wege der Wanderung aus oder zu Blutkapillaren befinden. Im Bereiche der stärkeren Wismutansammlung finden sich saumartige Nekrosen um die schwarzen Massen herum; einige dieser Nekrosen machen einen durchaus frischen Eindruck. Bei anderen Ansammlungen liegt eine fibröse Abkapselung vor.

Die Inguinalgegend zeigt weite blutgefüllte Gefäße. Die Venen enthalten überwiegend rote Blutkörperchen. Mit Wismut beladene Wanderzellen sind hier nicht anzutreffen. Die Endothelzellen sind durchweg zart. Wismutspeicherung hier nicht erkennbar. Die Hauptmasse des Wismuts liegt in der Umgebung der Venen. Zu einem Teil läßt sich dabei mit Sicherheit sagen, daß es in Lymphgefäßen liegt. Die vorhandene Endothelauskleidung, das Fehlen einer Accessoria läßt über die Natur dieser Gefäße keinen Zweifel. Bei der Mehrzahl der Ablagerungen läßt sich über die ursprüngliche Ablagerungsstätte nichts mehr aussagen; das angrenzende Gewebe ist nekrotisch, zum Teil auch bindegewebig umgewandelt. Stellenweise läßt sich wiederum deutlich eine Ablagerung in Blutkappillaren sowohl in der Endothelzelle wie in der freien Lichtung erkennen.

In der Lendengegend finden sich in der Muskulatur umschriebene Wismutansammlungen, zum Teil in präformierten Gefäßen zum Teil in perivasculären Zellen. Hie und da auch in Bindegewebszellen des Muskelgewebes feinkörnige Wismutmassen.

Histologischer Befund 2 Monate nach der Injektion.

Auf den Schnitten aus den vier Gegenden sind die Muskelbündel vielfach vollkommen geschwunden, an ihrer Stelle sieht man ein fast kernloses, teils hyalin verändertes, teils verkalktes Gewebe. Am Rande dieses degenerierten Gewebes fibröse Faserzüge. In ihnen kleine Gefäße mit sehr feinen schwarzen Körnchen, und weiterhin Zellansammlungen, ohne daß der Charakter der Zellen zu erkennen ist. In ihrem Protoplasma kleine schwarze Körnchen. In den Interstitien des erhaltenen Muskelgewebes einige größere Wismutflecke. An einer Stelle liegt in einem breiten Gewebsspalt eine größere freie Menge von Wismut.

Im lockeren Gewebe befinden sich in größeren Gefäßen neben roten Blutkörperchen große runde Zellen, deren Protoplasma vollkommen von feinen schwarzen Pünktchen ausgefüllt ist. Größere

runde dicht beisammenliegende schwarze Kleckse überlagern die Erythrocyten. In der Umgebung der Gefäße Zellansammlung. Auch in den Lymphgefäßen, auf deren Wandinnenfläche, wie frei im Lumen größere und kleinere schwarze Partikel. In einem Lymphknoten liegen in den Zellen des Randsinus schwarze Partikel in verschiedener Anordnung.

Befund $5^1/_2$ Monate nach der Injektion.

Muskelgewebe zum Teil geschwunden, zum Teil hyalin degeneriert oder verkalkt. Offenbar auch Verkalkung in früherem lockerem Bindegewebe. Das derart veränderte Gewebe wird von Bindegewebszügen umschlossen. In ihnen einzelne Zellansammlungen von verschiedener Stärke; zumeist handelt es sich um Lympho- selten um Histiocyten. Am Rande des verkalkten Gebietes liegen gefäßchenartige Hohlräume mit dunklen blauschwarzen bis schwarzen Massen. Die Hohlräume sind davon fast vollkommen ausgefüllt. In der Umgebung starke Zellansammlungen. Auch außerhalb des nekrotischen Bezirkes schwarze Massen, die sich aber in kleine Körnchen auflösen lassen. Weiterhin trifft man einzelne große Zellen an, deren Protoplasma mit schwarzen Körnchen beladen ist.

Auch in der Lendenmuskulatur eine hyaline Verquellung, Nekrose und Verkalkung. Daneben Histiocyten mit Wismut beladen am Rande der Nekrosen. Hier in diesem nekrotischen Gewebe braunschwarzes bis schwarzes Wismut in Form feinster Körnchen.

Histologischer Befund 2 Jahre und $2^1{}_2$ Monate nach der Injektion.

An der Injektionsstelle Hohlräume von verschiedener Größe, von breitem fibrösem Gewebe umgeben. In ihnen eine blauviolette fast gleichmäßig gefärbte Masse, in der ihrerseits wieder Hohlräume ausgespart sind, die von feinen schwarzen Körnern ausgefüllt werden. Außerhalb solcher Bezirke Ansammlungen von Histiocyten und einzelnen Riesenzellen, in deren Protoplasma feinkörniges Wismut liegt. In der Inguinalgegend sind diese Veränderungen weniger stark, in der Lendenmuskulatur noch schwächer ausgeprägt.

Insgesamt findet man histologisch 24 Stunden nach der Injektion an der Injektionsstelle und überall dort, wohin das Wismutpräparat gelangt, eine eiweißreiche Exsudation mit Leukocyten und eine Schwellung und Vermehrung der Bindegewebszellen. In der Umgebung des eingespritzten Wismuts sind die Muskelfasern gequollen, homogenisiert, vakuolig oder körnig zerfallen. Das Wismut selbst liegt zwischen Muskelzellen, in histocytären Elementen ist es noch nicht nachweisbar. Diese Veränderungen sind weiter herzwärts bis in die Lendenmuskulatur hinein zu verfolgen; werden

hier jedoch schwächer. Was bei den später getöteten Tieren zu finden ist, unterscheidet sich von diesem Befund zunächst dadurch, daß die exsudativ-entzündlichen Veränderungen zurückgegangen sind, daß die Schädigung der Muskelfasern stärker geworden ist, daß dabei auch Verkalkungen im Bereiche der Muskulatur auftreten und daß all diese Veränderungen schließlich narbig ausheilen. Dabei hält sich selbst in diesen Narben das Wismut noch recht lange, allerdings nur in Bereichen umschriebener Bezirke. Während es 24 Stunden nach der Injektion ziemlich diffus über die Oberschenkelmuskulatur verteilt ist und nur an einzelnen Stellen in größeren Massen oder in breiten Strängen zusammenliegt, verliert sich die diffuse Verteilung offenbar immer mehr, je mehr Zeit seit der Injektion verstrichen ist, dabei wird das Wismut von der Gewebsflüssigkeit und von Zellen aufgenommen und sowohl in Blutgefäßkapillaren als auch in den Saugäderchen der Lymphgefäße weiterverschleppt, jedenfalls ist es in diesen Gefäßen und auch in Zellen anzutreffen. Während so das Gewebe von den diffus verteilten Wismutmassen gesäubert wird, wird das Wismut in den gröberen Depotstellen bald von einem breiten Bindegewebe eingeschlossen. Diese Einschließung geht aber anscheinend nur mittelbar auf das Wismut selbst, unmittelbar vielmehr auf die Schädigung zurück, die das Gewebe, insbesondere die quergestreifte Muskulatur durch das Wismut erleidet, und die vielfach bis zur Nekrose reicht. Das Wismut selbst, das in der nekrotischen Gewebsmasse liegt, wird von den Zellen des umkapselnden Bindegewebes aufgenommen. Sofern die Beladung dieser Zellen mit Wismut nicht zu stark wird, lösen sie sich aus dem Gewebsverband und transportieren als Wanderzellen das Wismut in die Lymph- und Blutbahn. Werden die Zellen aber sehr stark beladen, so gehen sie zugrunde. Das dann freiwerdende Wismut vermag wiederum frische Nekrosen zu veranlassen. Daß das Wismut relativ langsam aus dem Injektionsgebiet verschwindet, scheint hauptsächlich daran zu liegen, daß nur mit wenig Wismut beladene Zellen am Leben zu bleiben und zu wandern imstande sind; Zellen, die über ein gewisses Maß beladen sind, gehen dagegen zugrunde und geben damit ihr Wismut wieder an andere Zellen ab. Es scheint somit letzthin das quantitative Speicherungsvermögen der retikulären Bindegewebszellen das Maß der Resorption beziehungsweise des Abtransportes zu bestimmen.

d) Die Befunde an den inneren Organen.

Das metallische Wismut, das auf dem Blutwege in die inneren Organe verschleppt wird, fällt im histologischen Schnitt nicht immer deutlich in die Augen. Im ungefärbten Schnitt sieht es schwarz oder schwarzbraun und feingekörnt aus. Mit der von Christeller angegebenen Methode (Färbung der Schnitte mit einer Chininsulfat-Jodkaliumlösung und Vorfärbung mit Gentianaviolett) nimmt es eine orange bis bräunliche Färbung an.

1. Leber.

Nach 24 Stunden Wismut auch bei spezifischer Färbung nicht nachweisbar.

3 Tage nach der Injektion.

Kupffersche Sternzellen durchweg geschwollen, zu einem Teil auch mobilisiert. An einzelnen Kapillaren fünf und mehr Sternzellen in der Lichtung. Auch in sublobulären Venen vermehrte abgerundete große protoplasmareiche Zellen, vereinzelt mit körnigem vakuoligem Protoplasma. Im Blute der größeren Venen mäßig reichliche große runde Zellen mit leichtkörnigem vakuoligem Protoplasma, in denen ein schwarzbraunes Pigment liegt, das zumeist kleinere Häufchen bildet, die ihrerseits aus feinen Partikelchen zusammengesetzt sind. Einige dieser Zellen sind in Zerfall begriffen. Auch außerhalb von Zellen ist im Blute dieser Venen gleichartig gefärbtes Pigment vorhanden, ebenso außerhalb der Venen.

10 Tage nach der Injektion.

An einer Stelle eine hirsekorngroße Nekrose mit Kernzerfall ohne Pigment. Im übrigen Kupffersche Sternzellen vielleicht in geringem Maße vermehrt, vereinzelte von ihnen geschwollen. Das Blut in den sublobulären Venen zeigt die gehörige Zellzusammensetzung, nur an einzelnen Gefäßen sind große runde, protoplasmareiche Wanderzellen zu sehen. Manchmal viele Thrombocyten. An anderen Stellen findet sich stärkere Schwellung und Mobilisation Kupfferscher Sternzellen. An den geschwollenen Zellen Wismut nachweisbar.

12 Tage nach der Injektion.

Kupffersche Sternzellen nicht nennenswert verändert. In einzelnen dieser Zellen deutliche braunkörnige zum Teil konglomerierte Wismutablagerung; diese Zellen größtenteils im Verband. An solchen Stellen vereinzelt auch riesenzellartige Kupffersche Stern-

zellen frei in der Lichtung liegend. Bei der spezifischen Färbung tritt das Pigment als braune bis braunschwarze Substanz infolge der blassen Gegenfärbung deutlich hervor. Auch hier Gesamtzahl der mit Wismut beladenen Zellen gering.

14 Tage nach der Injektion.

Kupffersche Sternzellen zum Teil ziemlich stark geschwollen und vermehrt. Sie ragen stark knopfartig in die Lichtung der Kapillaren hinein, zum Teil füllen sie den Kapillarspalt vollkommen aus. Manchmal bilden sie längliche, plasmareiche Gebilde. Im Protoplasma gelegentlich Kerntrümmer. Nicht wenige dieser Zellen haben eine feine körnige Pigmentierung, im besonderen die zerfallenden. Im übrigen in den Leberzellen Hämosiderose.

16 Tage nach der Injektion.

Kupffersche Sternzellen mäßig vermehrt und geschwollen, vielfach mobilisiert. Auch im Blute der größeren Lebervenen eine mäßige Vermehrung mobilisierter Gewebszellen. Einzelne der Kupfferschen Sternzellen stark beladen mit körnigem bräunlichen Pigment, ebenso Leberzellen selbst.

Bei spezifischer Färbung erscheinen etwas mehr Zellen gespeichert. Die Zellen sind teils im Verband, teils gelöst. Die braune Körnelung in den Leberzellballen auch hier zu sehen. Hämosiderinreaktion negativ.

3 Wochen nach der Injektion.

An dieser Leber findet sich eine Entepithelialisierung der zentralen Läppchenpartien, die sich auch um sublobuläre Venen erstreckt. Im Bereiche der ehemaligen Läppchenzentren nur noch das übriggebliebene Gerüst mit leicht verquollenen und reichlichen mobilisierten Kupfferzellen, deren Protoplasma feinkörnig braunschwarz beladen ist. Weniger reichlich Wismut in den Kupfferzellen des daran anstoßenden Lebergewebes. Vereinzelte gespeicherte Zellen auch im Portalvenenblut. Auch an einzelnen Leberzellbälkchen feine graubraune Bestäubung. Weiterhin eine Speicherung von Zellen in der Glissonschen Kapsel. Stellenweise findet sich ein frischer Untergang von Leberzellen mit Blutung und Fibrin im übrigbleibenden Maschenwerk. Im großen ganzen ist aber der Entepithelialisierungsprozeß von gleichem Alter. Der Prozeß gleicht voll und ganz den Bildern der gelben Leberatrophie, oder der Lupinose der Kaninchen, oder der Veränderung bei der Phosphorvergiftung. An den Gallengängen gelegentlich Gallenthromben und leichte lymphocytäre Infiltration.

Nach $5^1/_2$ Monaten.

Leber gehörig aufgebaut, nichts von Nekrosen. Kupffersche Sternzellen ruhig, sicherlich nicht vermehrt. Pigment nicht nachweisbar.

2 Jahre und $2^1/_2$ Monate nach der Injektion.

Gehöriger Bau der Leber. Kupffersche Sternzellen im allgemeinen ruhig, nur gelegentlich Schwellung. Bei spezifischer Färbung nur an sehr vereinzelten Kupfferschen Sternzellen eine körnige Pigmentierung mit braun-schwarzen Massen zu sehen. (2mal im Schnitt).

2. Milz.

Nach 24 Stunden nirgends Spuren einer Wismutablagerung nachweisbar.

48 Stunden nach der Injektion.

In den Sinus reichliche große Zellen, einzelne mit mehreren Kernen. In ihrem Protoplasma nicht sehr reichlich feinkörniges Wismut.

3 Tage nach der Injektion.

Diffuse Schwellung der Retikuloendothelien und Sinusendothelien mit starker Ablösung. An den abgelösten Zellen ein körniges Protoplasma mit vielen Vakuolen. Außerdem enthalten sie reichlich phagocytierte rote Blutkörperchen und vereinzelte von ihnen im Haematoxilin- Eosin Schnitt feinste Körnchen, die dem Gesamtprotoplasma eine diffuse grauschwarze Farbe verleihen. Die Zellen zeigen vielfach einen Zerfall ihres Protoplasmas, so daß ihre Grenzen nicht mehr zu erkennen sind. Bei spezifischer Färbung erweist sich dieses Pigment als Wismut. Im ganzen sind Zellen dieser Art spärlich.

6 Tage nach der Injektion.

Schwellung der Retikulumzellen im ganzen geringer als beim vorigen Fall. Die abgelösten Zellen sind kleiner, die Form mehr rundlich. Im Haematoxilin-Eosin Schnitt mäßig reichlich über Gesamtpulpa verstreute Zellen mit einem bräunlichen, stärker lichtbrechenden, etwas gröberen körnigen Pigment mit positiver Eisenreaktion. Daneben spärliches Wismut in einzelnen Zellen.

14 Tage nach der Injektion.

Im ganzen findet sich eine leichte Schwellung der Pulpazellen. Daneben in den Sinus und in der Pulpa reichlich große

vielfach kernlose Zellelemente mit Protoplasma, das häufig in Auflösung begriffen ist. In ihm eine feine bis mittelkörnige, vielfach konfluierende, im Haematoxilin-Eosin-Schnitt schwarzgefärbte Pigmentmasse. Am zerfallenden Protoplasma auch zerstäubt liegende Pigmentkörnchen. Im ganzen sind diese Pigmentmassen äußerst reichlich. Nur die Dichte dieser Massen ist verschieden. Daneben scharf konturierte, lichtbrechende, mehr drusige Gebilde, die Eisenreaktion geben. Bei spezifischer Färbung fällt die Stärke der Wismutmassen auf.

16 Tage nach der Injektion.

Die im Verband befindlichen Retikulumzellen sind kaum noch geschwollen. In den Sinus und Pulpakammern sind reichlich abgelöste Zellen. Dann unter ihnen auch größere vielfach ohne Kern, dabei vakuolisiert oder mit körnigem Protoplasma. In letzterem häufig feines bräunliches Pigment. Außer dieser feinkörnigen Beladung eine solche mit größeren rundlichen Tropfen. Im ganzen sind derartige Zellen reichlich. Stellenweise riesige Symplasmen. Follikel frei. Bei spezifischer Färbung weist das sehr reichlich ins Auge fallende Pigment einen rotbraunen Farbton auf.

Nach 2 Monaten.

Mäßige Schwellung der Retikulumzellen. Mobilisation von Zellen ziemlich reichlich. Das Pigment ist überaus reichlich im Zellprotoplasma verteilt und nur gelegentlich in größeren Massen konglomeriert.

$5^1/_2$ Monate nach der Injektion.

Im ganzen geringe Schwellung der im Verband befindlichen Zellen. Mäßig reichlich mobilisierte Zellen, mäßig reichliches mittelfeinkörniges bis grobkörniges Pigment, auch frei in der Lichtung von Sinus; gelegentlich in Zellen, die sich im Gewebsverband befinden.

2 Jahre und $2^1/_2$ Monate nach der Injektion.

Keine nennenswerte Schwellung der im Verband befindlichen Zellen. In den Sinus mehrkernige große Symplasmen, außerdem im ganzen spärliche kleine abgerundete desquamierte Zellen und weiterhin mittelgroße Zellen mit körnig vakuoligem Protoplasma. Im ganzen mäßig reichliches Pigment, überwiegend schwarzbraun, teils kleintropfig, teils konglomeriert, sowohl in freiliegenden Zellen als auch in Zellen im Gewebsverband. Deutlich sind besonders die Sinusendothelien beladen. Bemerkenswert ist die Häufung in Massen. Im spezifisch gefärbten Präparat hat das Pigment eine rostbraune Färbung.

3. Lunge.

Im Bereich der Lunge wurde nur 24 Stunden nach der Injektion Wismut angetroffen. Es liegt in Form feiner Körnchen und Klümpchen in großen runden Zellen, die einmal im Bereiche einer mit der Tötung zusammenhängenden Blutung und weiterhin in der Adventitia kleiner Gefäße zu finden sind. Das Pigment zeigt alle Eigenschaften des Wismuts. Bei den übrigen Tieren Wismut niemehr nachweisbar.

4. Nieren und Darm.

In den Nieren sind bei fast allen untersuchten Tieren in der Lichtung der Tubuli und auf der Innenseite der Tubuluswandung schwarze Partikel und Körnchen, die bei der Spezialfärbung einen orangegelben Ton annehmen. Es handelt sich hier also nur um Wismut, das während der Ausscheidung angetroffen wurde.

Ebenso findet man in der Mukosa der Darmschleimhaut und im Darminhalt schwarze Körnchen.

In den Nebennieren war Wismut niemals nachweisbar.

Das auf dem Blutwege verschleppte Wismut läßt sich in der Milz zwei Tage, in der Leber drei Tage nach der Injektion nachweisen. Es liegt als körniges Pigment im Protoplasma geschwollener oder auch mobilisierter Retikulumzellen, in der Leber in Kupfferschen Sternzellen, in der Milz in den Pulpazellen. Außerdem kann man es in der Milz recht häufig in den Sinusendothelien, in der Leber gelegentlich in Endothelien sublobulärer oder portaler Venen antreffen. All diese gespeicherten Zellen können, und das ist schon 3 Tage nach der Injektion nachweisbar, stark anschwellen unter Umständen mit Uebergang in Riesenzellen und weiterhin auch unter dem gespeicherten Wismut so stark geschädigt werden, so daß sie zerfallen und das Wismut wieder abgeben. Wahrscheinlich wird es dann entweder vom Blutplasma über die Nieren und den Darm ausgeschieden, jedenfalls kann man an beiden Organen feinkörniges Wismut in und auf dem Epithel antreffen, oder es wird von anderen Retikulum- oder Endothelzellen erneut gespeichert. In der späteren Zeit ändert dieser Befund sich nicht mehr wesentlich. Das Wismut liegt in den genannten Zellen, die entweder noch im Gewebsverband sich befinden oder mobilisiert sind. Was sich nur ändert ist vor allem die Stärke der Beladung der Zellen, der Grad der Zellschwellung, der Zellmobilisation und der Neuwucherung von Zellen. Gelegentlich scheinen die Kupfferschen

Sternzellen als Blut-Gewebsschranke nicht mehr genügt zu haben; denn man kann in solchen vereinzelten Zellen feinkörniges Wismut nicht nur in Leberzellen selbst antreffen, sondern auch, das wurde 1mal 3 Wochen nach der Injektion angetroffen, eine Schädigung der Leberzellen, die sich in Form einer Entepithelialisierung an den Läppchenzentren zeigt. Ob für diese Schädigung nur das Wismut verantwortlich zu machen ist, oder ob hierbei auch andere Ernährungsfaktoren eine Rolle spielen, muß offen bleiben. Eine Sklerose haben wir an Leber und Milz im Gefolge der Wismutablagerung nie beobachtet. Außer in Milz und Leber wurde 1mal, und zwar nach 24 Stunden, auch in der Lunge Wismut wiedergefunden, später nicht mehr.

Zusammenfassung.

Auf Veranlassung von Geheimrat Hahn und Dr. Wamoscher wurden 24 Kaninchen eine einmalige Dosis von 1,1 ccm oder 100 mgr metallisches Wismut in feinster Verteilung in Oel dispergiert in die Oberschenkelmuskulatur eingespritzt und nun verfolgt, in welcher Weise sich das Wismut von hier aus in den Körper verteilt. Es handelt sich um ein Präparat, das für die Behandlung der Syphilis nach Hahn und Wamoscher eine wesentliche Verbesserung bedeutet. Der Verbleib des Wismuts wurde in der Weise verfolgt, daß die Tiere nach 24 Stunden bis zu $2^1/_4$ Jahr nach der Injektion getötet wurden. Dabei wurde die Injektionsgegend präpariert, geröntgt und histologisch untersucht, ebenso wurden die inneren Organe, in die das Wismut auf dem Blutwege verschleppt wurde, histologisch genauer geprüft. Es ergab sich, daß das Wismut von der Injektionsstelle her durch Gewebsflüssigkeit und mobilisierte Bindegewebszellen verschleppt wird und dabei sowohl in die Lymphwege als in die Kapillaren gelangt. Allerdings vermögen nur solche retikulären Bindegewebszellen das Wismut zu transportieren, die nicht zuviel Wismut aufgenommen haben, die übrigen gehen zugrunde. In diesem Verhalten der speichernden Zellen dürfte der wesentliche Grund zu suchen sein, weshalb der Abtransport des Wismuts aus dem Injektionsgebiet sehr langsam erfolgt. Die Muskulatur ging im Bereiche der Injektionsstelle zugrunde; das nekrotische Material kapselt sich mitsamt dem Wismut ab und aus diesem Depots erfolgt ebenfalls mit Hilfe von Wander-

zellen ein Abtransport. Von den inneren Organen zeigt die Milz und die Leber die Hauptablagerungen. Innerhalb der Leber kann es dabei nicht nur zu stärkeren Schwellungen und Wucherungen der Kupfferschen Sternzellen sondern gelegentlich auch zu Ablagerungen von Pigment in den Leberzellen, und das wurde 1mal beobachtet, zu einem Schwund der Leberzellen in den Läppchenzentren kommen.

Zum Schluß möchte ich meinen Dank Herrn Prof. Dr. Schürmann für das Referat und Herrn Prof. Dr. Rössle für das Koreferat aussprechen. Herrn Prof. Dr. Schürmann danke ich besonders für die ersten Anregungen und Anweisungen zur Arbeit.

Literatur.

Hahn-Wamoscher: Experimentelle Untersuchungen über die chemotherapeutischen Wirkungen eines neuen kolloidalen Wismutpräparates. Deutsche med. Wochenschrift Nr. 10, 1933.

Ginji Komaja: Ueber eine histochemische Nachweismethode der Resorption, Verteilung und Ausscheidung des Wismutes in den Organen. Archiv f. Dermatologie und Syphilis. Bd. 149, 1925.

Erwin Christeller: Histochemischer Nachweis des Wismuts in den Organen. Medizinische Klinik Nr. 16, 1926.

Wilhelm Richter, Priv.-Doz. Dr.: Klinische Beobachtungen über die Wirkung eines neuen Wismutpräparates (Bisuprol). Deutsche med. Wochenschrift Nr. 10, 1933.

Lebenslauf.

Am 22. Januar 1907 wurde ich, Anita Graefe, Tochter des Kaufmanns Otto Graefe, in Berlin geboren. Ich besuchte vom Oktober 1913 bis zum Frühjahr 1921 das Lyceum am Mariannenplatz in Berlin, wurde dann in das Reformrealgymnasium zu Königswusterhausen in der Mark umgeschult, wo ich im März 1926 meine Reifeprüfung bestand.

Im Oktober 1926 wurde ich an der Berliner Friedrich Wilhelms-Universität immatrikuliert und in die medizinische Fakultät inscribiert. Im Frühjahr 1930 bestand ich die medizinische Vorprüfung. Während meiner klinischen Semester studierte ich immer in Berlin und bestand am 9. Februar 1933 meine medizinische Staatsprüfung. Vom 15. Februar bis zum 31. März 1933 arbeitete ich im Pathologischen Institut der Universität Berlin an meiner Doktorarbeit.

Am 1. April 1933 begann ich mein Praktisches Jahr im Johanniter-Kreis-Krankenhaus zu Neidenburg in Ostpreußen. Dort blieb ich während des ganzen praktischen Jahres und bekam dort nach der Approbation als Arzt am 1. April 1934 die zweite Assistenzarztstelle.